

## Biologie intégrative dans le domaine animal (JM Elsen, 2004)

La promotion d'une approche nouvelle de la biologie, qualifiée de biologie intégrative, est affichée dans les ébauches de schémas stratégiques de la plupart des départements. Ces ébauches se mettent ainsi en écho de l'analyse de la direction sur l'évolution nécessaire des orientations scientifiques de l'institut. Le concept est cependant encore imprécis et polysémique. Il convient d'inventorier ses interprétations. S'il est clairement de la responsabilité des départements d'organiser, en concertation avec leur DS de proximité, la montée en puissance de la biologie intégrative dans leur périmètre, il est aussi du devoir de la direction de mettre en place des outils d'animation communs.

Quatre lignes de force amènent vers une intégration en biologie :

1. Les nouvelles technologies (génomique *et al*) donnent la possibilité de caractériser à grande échelle les biomolécules (ADN, ARN, protéines) et donnent donc un accès à des quantités d'informations d'un ordre très supérieur à ce que les pratiques traditionnelles autorisaient. Les génomes sont séquencés pour de nombreuses espèces en microbiologie, des espèces modèles chez les plantes et les animaux et, dans un futur proche, quelques espèces agronomiques. La génomique expressionnelle déverse ses flots d'information sur le transcriptome. Les investissements en protéomique (et sans doute à terme en métabolomique) suivent. Il faut en conséquence se mettre en mesure de rassembler (d'intégrer) les données ainsi obtenues pour en faire une interprétation biologique pertinente. La question de l'analyse statistique des données de génomique fonctionnelle (au sens large) est importante, mais sera rapidement mineure par rapport à celle de leur interprétation en termes d'interactions géniques et de fonctionnement de réseaux moléculaires.
2. Les méthodes d'observation du vivant se sont considérablement diversifiées et enrichies, à différents niveaux d'investigations, de la molécule à l'organisme (microscopies, spectrométrie, télémétrie.....). Plusieurs modèles bactériens, végétaux, animaux sont simultanément disponibles et renseignent de façons complémentaires sur les mécanismes. Les biotechnologies de la reproduction (RNAi, clonage, transgénèse) augmentent en vitesse et en précision les possibilités d'obtenir des phénotypes qui sont conséquences de modifications fines du fonctionnement du génome. La physiologie moderne est une intégration de toutes ces informations, un même phénomène étant abordé avec des techniques d'exploration et des modèles variés.
3. La croissance exponentielle des capacités de calculs et de stockage des données a révolutionné l'utilisation des différentes facettes des mathématiques dans tous les domaines, et notamment la biologie. La création d'organismes comme l'INRIA en est une preuve institutionnelle, l'ouverture des biométriciens vers une approche moins formelle mais plus riche de la modélisation telle que proposée par certains d'entre eux (cf. l'ébauche de BIA) annonce un nouveau « contrat » entre biologie et mathématiques. Il faut introduire en force les mathématiques et l'informatique dans la biologie, pour décrire les structures moléculaires et prédire leurs interactions, modéliser et comprendre les réseaux complexes, à tous les niveaux d'observation (de la cellule aux écosystèmes), extraire l'information utile aux progrès de la connaissance des masses de données de toutes natures qui s'accumulent et qu'il faut ordonner. Seule cette démarche permettra une véritable intégration en biologie.
4. Le positionnement institutionnel de notre recherche est finalisé. Nous explorons les mécanismes qui sous-tendent le développement des organismes de l'embryon à l'adulte

reproducteur, l'élaboration des phénotypes et les caractéristiques des produits. Cette exploration n'a de sens que si elle est mise au service des innovations et de l'expertise en agronomie. Si la compétitivité des filières reste pour l'INRA un objet d'études majeur, cet organisme de recherche public doit répondre de façon croissante aux attentes des consommateurs des produits agricoles et aux attentes de la société en matière de maîtrise de l'environnement. Le niveau d'intégration est ici le plus élevé, puisqu'il s'agit de décrire les populations dans leur environnement physique et socio-économique et de tester (par l'observation, l'expérimentation ou la simulation) des itinéraires variés en réponse aux attentes. De cette approche intégrative seront déduites les déterminants majeurs de ces itinéraires, et donc les questions scientifiques à privilégier aux niveaux d'intégration inférieures. On peut par exemple imaginer que la maîtrise de la composition de la matière grasse du lait soit un élément majeur dans l'efficacité au niveau le plus global des systèmes de production des vaches laitières, justifiant que l'accent soit mis sur l'analyse fine des contrôles physiologiques de ce caractère par les méthodes d'investigations partant du moléculaire.

La biologie moderne doit être intégrative selon ces quatre dimensions. D'un point de vue opérationnel, on doit pouvoir parler d'une biologie intégrative « d'amont » qui part du niveau le plus analytique, repose complètement sur la génomique (sens large) et vise à décrypter les mécanismes au niveau des organismes, et une biologie intégrative « d'aval » qui part des systèmes agricoles, les décrit en leurs composantes les plus pertinentes pour la compréhension de leur variabilité de réponses aux attentes et en déduit les fonctions physiologiques clés. Le positionnement des différents périmètres est placé sur un continuum entre ces deux polarités. L'objectif est d'hybrider le plus possible ces deux approches afin de créer des synergies, de créer des repères et des guides pour identifier plus rapidement et de façon plus efficace les voies les plus prometteuses de l'aval vers l'amont et réciproquement.

Les départements concernés par cette démarche (certains l'évitent ils ?) vont organiser leur propre réflexion sur le sujet dans les mois qui viennent, y compris de façon interactive entre espaces disciplinaires les plus proches (GA + PHASE + SA, BV + GAP etc...). Quelques pistes sont suggérées au niveau plus général :

- La mission sur la modélisation confiée à B Goffinet considérera les interactions entre mathématiques et biologie dans l'esprit écrit plus haut.
- Un colloque sera organisé par le collège, en collaboration avec le conseil scientifique de l'INRA pour échanger avec des personnalités scientifiques en pointe sur ce sujet. Quelques cas significatifs d'explorations réussies pourraient en effet nous éclairer valablement dans nos choix d'orientation. Ce colloque devra être mis en place au cours du premier trimestre 2004.
- Des réflexions approfondies sur la place de l'INRA dans les projets de « phénotypage à haut débit », en microbiologie, dans le domaine végétal et dans le domaine animal seront menées conjointement par les départements concernés et leur DS de proximité.